



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2005

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der heroingestützten Behandlung
(HeGeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen Applikationsformen in den
Jahren 2001 und 2002 in der Schweiz**

Lerch, S ; Hartwig, C ; Rehm, J ; Gschwend, P

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-96436>

Book Section

Originally published at:

Lerch, S; Hartwig, C; Rehm, J; Gschwend, P (2005). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der heroingestützten Behandlung (HeGeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen Applikationsformen in den Jahren 2001 und 2002 in der Schweiz. In: Bundesamt für Gesundheit. Suchtforschung des BAG / Recherches de l'OFSP en matière de dépendances. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 71-79.

Suchtforschung des BAG Recherches de l'OFSP en matière de dépendances 2002–03

Band 1/3: Grundlagenforschung
Volume 1/3: Recherche fondamentale

Band
Volume

1



BAG OFSP UFSP SFOPH

Suchtforschung des BAG Recherches de l'OFSP en matière de dépendances 2002–03

Band 1/3: Grundlagenforschung

Volume 1/3: Recherche fondamentale



BAG OFSP UFSP SFOPH

Impressum

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)
Reproduktion mit Quellenangabe gestattet

Herausgeber

Bundesamt für Gesundheit
Office fédéral de la santé publique
Ufficio federale della sanità pubblica
Uffizi federal da sanadad publica
Swiss Federal Office of Public Health

Publikationszeitpunkt: September 2005

Weitere Informationen

BAG, Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Nationale Präventionsprogramme,
Sektion Grundlagen, 3003 Bern
Telefon +41 (0)31 323 87 93, Telefax +41 (0)31 322 87 89

Bezugsquelle

BBL, Verkauf Bundespublikationen, CH-3003 Bern
www.bbl.admin.ch/bundespublikationen
Verkaufspreis/prix de vente: CHF 27.40 inkl. MwSt.

BBL-Artikelnummer: 311.820.1

BAG-Publikationsnummer: BAG OeG 9.05 1'000 kombi 24EXT05001 129919

ISBN 3-905235-47-1

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

Inhaltsverzeichnis/Table des matières

Einleitung Sandra Villiger	V
Introduction Sandra Villiger	VI
Kapitel 1/Chapitre 1: Dokumentation der Entwicklung der Suchtmittelproblematik/Documentation de l'évolution de la problématique liée aux substances entraînant la dépendance	
1.1 Suchtmittelkonsum von Jugendlichen/Consommation de substances par les adolescents	
– Der Tabakkonsum Jugendlicher in der Schweiz Susanne Rümbeli, Roger Keller, Hans Krebs, Rainer Hornung	3
– Binge Trinken in Europa und Empfehlungen für die Schweiz Emmanuel Kuntsche, Gerhard Gmel, Jürgen Rehm	10
– Tägliches Rauchen, wiederholte Trunkenheit und aktueller Cannabiskonsum bei Schülerinnen und Schülern in der Schweiz: Entwicklungen, Trends und Europäischer Vergleich Holger Schmid, Marina Delgrande Jordan, Emmanuel Kuntsche, Hervé Kuendig	14
– Recension des écrits sur les drogues de synthèse, en Europe, avec un regard rapproché sur la Suisse et les pays voisins: pharmacologie, prévalence, profils et prévention Jean-Sébastien Fallu, Jürgen Rehm	25
1.2 Suchtberatung und -therapie/Prise en charge et traitement	
– Prises en charge des problèmes liés à l'alcool: une comparaison des profils des usagers des secteurs ambulatoire et résidentiel Marina Delgrande Jordan, Etienne Maffli	39
– Erhebung des Behandlungsbedarfs von Personen mit primärer Opioidabhängigkeit im Kanton Tessin Ralph Lengler, Jürgen Rehm, Ambros Uchtenhagen, Benedikt Fischer, Heidi Bolliger	46
– Pharmakoepidemiologische Studie zur Verschreibung von Benzodiazepinpräparaten in der Schweiz Dieter Ladewig, Sylvie Petitjean, Christoph Meier, Roman Amrein, Daniel Muscionico, Marcus Kuntze, Gerhard Wiesbeck	54
Kapitel 2/Chapitre 2: Substanzwirkung und Substanzgebrauch/Les substances, effets et usage	
2.1 Methadon/Méthadone	
– Apport de la pharmacogénétique dans le traitement médicamenteux des addictions: l'exemple de la méthadone Chin B. Eap, Pierre Baumann	65
2.2 Heroin/Héroïne	
– Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der heroingestützten Behandlung (HeGeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen Applikationsformen in den Jahren 2001 und 2002 in der Schweiz Stefanie Lerch, Christina Hartwig, Jürgen Rehm, Patrick Gschwend	71
2.3 Cannabis	
– Entwicklung und pharmakokinetische Charakterisierung einer Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Inhalations- und -Injektionslösung Myrtha Näf, Rudolf Brenneisen	80

2.4 Partydrogen/Stimulants

- Untersuchung der Rolle des Serotonin-1A-Rezeptors im psychopharmakologischen Wirkungsprofil von MDMA beim Menschen
Felix Hasler, Franz X. Vollenweider 87
- Einfluss von Psilocybin auf psychologische, kardiovaskuläre, neuroendokrine und blutchemische Parameter
Felix Hasler, Ulrike Grimberg, Franz X. Vollenweider 101

2.5 Medikamente/Médicaments

- Randomisierte kontrollierte Studie zur Einsatzmöglichkeit von Methylphenidat und kognitiv-behavioraler Gruppenpsychotherapie bei Kokain konsumierenden Patienten in opioidgestützter Behandlung
Kenneth M. Dürsteler-MacFarland, Christoph Bürki, Johannes Strasser, Manfred Buchberger, Sylvie Petitjean, Dieter Ladewig, Marcus Kuntze, Gerhard A. Wiesbeck 115

Kapitel 3/Chapitre 3:

Kosten des Konsums legaler Suchtmittel/Coûts de la consommation de substances légales entraînant la dépendance

- Les coûts indirects de l'abus d'alcool en Suisse
Claude Jeanrenaud, Sonia Pellegrini, Sarino Vitale, Hélène Chevrou-Séverac 125
- Coûts humains des atteintes à la santé attribués à la consommation abusive d'alcool en Suisse
France Priez, Sonia Pellegrini, Claude Jeanrenaud 130

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der heroingestützten Behandlung (HeGeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen Applikationsformen in den Jahren 2001 und 2002 in der Schweiz*

Stefanie Lerch, Christina Hartwig, Jürgen Rehm, Patrick Gschwend, Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF, Zürich

Zusammenfassung

Basierend auf statistischen Analysen der Meldungen im Spontanmeldesystem der heroingestützten Behandlung sowie einer gesondert erhobenen Stichtagsbefragung wurden die beiden Applikationsformen intravenös (i.v.) und intramuskulär (i.m.) hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) miteinander verglichen.

Dabei zeigte sich im Spontanmeldesystem:

- I.v. Applikationen wurden im Vergleich zu anderen Applikationen bei den Meldungen häufiger genannt als dies aufgrund der statistischen Verteilung der verschiedenen Applikationsformen in der heroingestützten Behandlung zu erwarten gewesen wäre.
- Hinsichtlich des Anteils schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen ergaben sich keine überzufälligen Unterschiede zwischen den Applikationsformen.
- Bei der Einzelanalyse der von unerwünschten Arzneimittelwirkungen betroffenen Organsysteme zeigten sich marginal signifikante statistische Zusammenhänge in dem Sinn, dass die i.m. Applikation tendenziell mit mehr schwerwiegenden UAWs im Bereich des Nervensystems und der Atemwege/Lunge verbunden war als die i.v. Applikation.
- Hinsichtlich der beurteilten Kausalität der Zusammenhänge mit der Medikation ergaben sich keine nachweislichen Unterschiede zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m.

Insgesamt zeigten sich also im spontanen Meldesystem wenig bedeutsame Unterschiede zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m. hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Auch in der Stichtagsbefragung zeigten sich wenige signifikante Unterschiede. Deutlich trat aber hervor, dass die i.m. Applikation mit häufigeren Muskelschwellungen und Muskelverhärtungen verbunden war.

Insgesamt werden i.v. und i.m. Applikation also bis auf die Auswirkungen direkt auf den Applikationsort Muskel in ihrer Verträglichkeit als ähnlich beurteilt. Die muskulären Auswirkungen der i.m. Applikation sollten hinsichtlich langfristiger Konsequenzen weiter untersucht werden.

1. Einleitung

Über die Nebenwirkungen von regelmässiger, intramuskulärer Injektion von hochdosiertem und hochkonzentriertem Diacetylmorphin (DAM) ist bisher wenig bekannt. In der heroingestützten Behandlung der Schweiz wird im Rahmen eines 'compassionate use' DAM zur intramuskulären Injektion in Ergänzung zu intravenös appliziertem DAM verschrieben. Mitte 2001 betraf die i.m. Applikation ca. 17% der Patient/innen (BAG-Daten). Die intramuskuläre Verschreibung erfolgt meist bei Patienten, die aufgrund jahrelangen Heroinkonsums keine erreichbaren Venen zur intravenösen Injektion mehr zur Verfügung haben.

Im Folgenden werden die beiden Begriffe unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) und Nebenwirkungen (NW) synonym verwendet.

Die Nebenwirkungs-Meldestelle des Instituts für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF sammelt seit 1997 alle spontan gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wobei in der ersten Zeit auf dem Berichtsformular die intramuskuläre Applikationsart nicht gesondert aufgeführt war. Für den in diesem Beitrag behandelten Zeitraum 2001–2002 wurde die Applikationsart jedoch im Meldeformular gesondert aufgeführt. Neben der Erfassung der Art der potenziellen Nebenwirkung werden auch die daraus resultierenden Folgen und die Applikationsform des Heroins dokumentiert. Der Hauptteil dieses Berichts beschreibt den Zusammenhang zwischen der Applikationsform und den Folgen von Heroin-Nebenwirkungen und stellt weiterhin dar, welche Organsysteme (im Sinne der WHO-Klassifikation) im Fall von schweren Folgen in Verbindung mit welcher Applikationsform betroffen sind, wobei die letztgenannten Analysen auf den Vergleich zwischen i.v. und i.m. beschränkt sind.

Key Words

Heroin Assisted Treatment, Adverse Events.

* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 02.000953 unterstützt.

Weiterhin liegen zur Frage der Nebenwirkungen nach Applikationsart Daten aus einer systematischen Stichtags-Erhebung von Nebenwirkungen im Jahr 2001 vor, die im Rahmen dieses Berichtes zusammengefasst werden [1].

Allgemeine Übersichten zu Nebenwirkungen von Heroin finden sich in verschiedenen Beiträgen des BAG [2, 3] sowie in den Artikeln von Brands und Mitarbeitern [4] und Seidenberg und Honegger [5].

2. Vorgehen/Methodik

2.1 Auswertung der Registerdaten aus der HeGeBe-Meldestelle

Die Datenerhebung bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen und deren Folgen erfolgte über direkte, in ihrer Indikation nicht systematisierte Meldungen an die HeGeBe-Meldestelle des ISGF (die Beurteilungsform der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde in einem einheitlichen Formular (CRF) standardisiert); diese Meldungen werden von den behandelnden Ärzte/innen der jeweiligen Heroin-Abgabestellen verfasst. Neben einer Beschreibung der unerwünschten Arzneimittelwirkung und ihrer Folgen wird die aktuelle Form der Applikation von DAM auf dem Meldebogen jeweils mitdokumentiert. Die Jahre 2001 und 2002 wurden zur Analyse ausgewählt, weil im Jahre 2000 noch keine Folgen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhoben worden waren, und in den Jahren zuvor die Applikationsform nicht erfragt wurde. Meldungen mit kombinierten Applikationsformen sind in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt (i.m. p.o., n = 1 / i.v. p.o., n = 7) worden. Bei Verordnungen p.o. wurde nicht zwischen immediate release (IR)- und slow release (SR)-Tablettenform unterschieden.

Das BAG hat zusätzlich zu den vorhandenen Daten an drei Stichtagen (30. Mai 2001/28. November 2001/29. Mai 2002) bei allen Behandlungsstellen die Anzahl der Applikationsformen erfragt und in Excel Dateien zusammengefasst. Bei Nennung von Kombinationen (z.B. i.v. und p.o.) wurden alle jeweiligen Einzelbestandteile der Kombinationen berücksichtigt. Aus den Stichtagsdaten des BAG wurden die verschiedenen Applikationsformen pro Behandlungsstelle aus der halbjährlichen Statistik aufsummiert. Diese Werte wurden dann zu den spontanen Meldungen in Beziehung gesetzt und auf dieser Basis wurde die unter Geltung der Nullhypothese (keine Unterschiede in der Rate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei unterschiedlicher Applikation) erwarteten Nennungen von Nebenwirkungsfolgen in Verbindung mit der jeweiligen Applikationsform berechnet.

Die Unterteilung der UAW-Folgen in «schwerwiegende» (serious adverse events) und «nicht schwerwiegende» wurde gemäss den ICH-Richtlinien vom 27. Oktober 1994 (Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting) durchgeführt. Als «schwerwiegende» Folgen sind demnach einzustufen:

- Stationärer Spitalaufenthalt notwendig/verlängert
- Bleibende Schädigung oder Behinderung
- Lebensbedrohlicher Zustand
- Tod

Fehlende Daten entstanden, wenn die entsprechenden Meldeformulare keine Angaben hinsichtlich der Folgen von Nebenwirkungen und/oder der aktuellen Applikationsform aufwiesen.

Die Meldungen der Jahre 2001 und 2002 enthalten zum Teil multiple Meldungen mehrerer unerwünschte Ereignisse oder unerwünschter Arzneimittelwirkungen für denselben Probanden. Bei der Zuordnung von Nebenwirkungen zu Organen waren zudem pro Ereignis Mehrfachnennungen möglich. Im Folgenden werden zunächst die Daten für die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Meldungen (= Ereignissen) dargestellt, dann in einem zweiten Schritt personenbezogen ausgewertet. Letztere Auswertung ist notwendig, weil Meldungen nicht in jedem Falle unabhängige Ereignisse darstellen, sondern zum Teil von Personen mit bestimmten Profilen, von Verhaltensweisen und von deren individuellen Dispositionen abhängen können. Es sei allerdings schon an dieser Stelle erwähnt, dass die personenbezogenen Auswertungen keine anderen Schlussfolgerungen nahe legen als die auf Ereignissen (Meldungen) basierten Auswertungen.

2.2 Stichtagsbefragung der Patientinnen und Patienten

Diese Stichtagsbefragung fand in der letzten Februarwoche des Jahres 2001 statt (sie ist nicht zu verwechseln mit der unter 2.1 auch beschriebenen Befragung der Behandlungsstellen an drei Stichtagen durch das Bundesamt für Gesundheit BAG). Die Untersuchung erfolgte an 132 zufällig ausgewählten Patientinnen und Patienten, die am Stichtag in den 21 Behandlungsstellen in Behandlung waren (Gesamt N aller Behandlungsstellen am Stichtag = 1061). Die Stichprobe wurde per Zufallsgenerator stratifiziert aus allen 21 Behandlungszentren gezogen. In neun Behandlungszentren mit bis zu 30 behandelten Patientinnen und Patienten wurden jeweils vier, in den restlichen Behandlungszentren wurden je acht Personen gezogen. Nur Personen, die zum Zeitpunkt der Stichprobenziehung genau eine Applikationsform von Heroin erhielten (i.m., i.v. oder p.o.) wurden in die Untersuchung einbezogen. Vier Perso-

Tabelle 1: Gemeldete und erwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den Jahren 2001 und 2002

Applikationsform	Anzahl Applikationen	Applikationen in %	Gemeldete UAWs ¹	Erwartete UAWs (aufgrund der Anzahl Applikationsformen) ²	Verhältnis erwarteter zu gemeldeten UAWs
i.v.	2380	69.8	306	255	1.2
i.m.	515	15.1	48	55	0.9
p.o.	514	15.1	11	55	0.2
Total	3409	100.0	365	365	

¹ UAWs: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittel-Nebenwirkungen (NW) werden in diesem Artikel synonym verwendet). Gemeldete UAWs: Spontan gemeldete UAWs an die HeGeBe-Meldestelle (siehe Text).

² Aufgrund der Datenerhebung bei den Behandlungsstellen an Stichtagen (30. Mai 2001/28. November 2001/29. Mai 2002) (Quelle: BAG; siehe Text, Abschnitt 2.1). Bei Nennung von Kombinationen (z.B. i.v. und p.o.) wurden alle jeweiligen Einzelbestandteile der Kombinationen berücksichtigt.

nen verweigerten die Teilnahme, alle übrigen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Bei einer weiteren Person stellte sich nachträglich heraus, dass sie das Einschlusskriterium genau einer Applikationsform nicht erfüllte (sowohl i.m. als auch p.o.). Für die vorliegende Analyse wurden anschließend alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die Heroin p.o. verabreicht bekamen (N = 20). Die verbleibende Stichprobe von 107 Personen bildet somit die Grundlage der nachfolgenden Auswertungen, die sich auf die Applikationsarten i.v. und i.m. bezieht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Urteil der Patientinnen und Patienten wurden mit einem Fragebogen erhoben, den das Behandlungspersonal an die ausgewählten Patienten und Patientinnen verteilte. Dieser enthielt eine 54 Items umfassende Checkliste von Symptomen und Krankheitszuständen, die umgangssprachlich formuliert waren. Die Symptome und Krankheitszustände wurden der Fachliteratur [6] entnommen oder stammten aus den Auswertungen der spontanen Meldestelle (s.o.). Bei dieser Auswertung handelt es sich also um selbst berichtete Symptome und Krankheitsbilder.

3. Resultate

3.1 Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen basierend auf Meldungen an die Spontanmeldestelle HeGeBe

Von gesamthaft 488 Meldungen in den Jahren 2001 und 2002 konnten 74.8% (365 Meldungen) für die Auswertungen verwendet werden. 24 Meldungen berichteten über Todesfälle, welche zusätzlich in der Safety Assurance Group behandelt worden sind. In den folgenden Auswertungen konnten acht dieser 24 Todesfälle aufgrund fehlender Angaben zur Applikationsform nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 1 zeigt die gemeldeten und die aufgrund der Anzahl der Applikationen erwarteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Applikationsform. Dabei zeigt sich, dass die i.v. Applikation mehr gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweist als

erwartet, während die andern beiden Applikationsformen mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen als erwartet verbunden waren. Deutliche Abweichungen ergeben sich insbesondere bei oraler Anwendung, wo sich nur 20% der erwarteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigen.

Bei 65.2% der zur Auswertung gelangten Nebenwirkungsmeldungen wurden keine schwerwiegenden Folgen von Nebenwirkungen (zur Definition siehe oben) registriert. 238 Meldungen (34.8%) enthielten Angaben zu Nebenwirkungen und gaben eine daraus resultierende ernsthafte Folge an. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über gemeldete schwerwiegende Nebenwirkungen gemeinsam mit der angegebenen Applikationsform.

Tabelle 2: Nebenwirkungen und Applikationsform (unter Einschluss von Todesfällen)

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen (inkl. Todesfälle)
i.v.	n = 306	34.0 % (n = 104)
i.m.	n = 48	39.6 % (n = 19)
p.o.	n = 11	34.8 % (n = 4)

Tabelle 2 zeigt, dass unabhängig von der Applikationsform (statistischer Test auf Zusammenhänge zwischen Applikationsform und Schweregrad der Meldungen: $\chi^2 < 1$; $df = 2$; $p = 0.75$; nicht signifikant) die Rate von unerwünschten schwerwiegenden Ereignissen bei etwas mehr als einem Drittel aller gemeldeten Ereignisse liegt. Bei der Erfassung der Daten wurden keine Informationen über die Dosierung des Heroins gemacht.

Da die Todesfälle in jedem Einzelfall durch die Safety Assurance Group (Vorsitz: Prof. Dr. Bär) untersucht werden, werden sie in diesem Bericht nicht mehr weiter behandelt. An dieser Stelle sei nur vermerkt, dass keiner von den bisher durch dieses Gremium untersuchten Todesfälle in einem kausalen Zusammenhang mit der Heroinvergabe stand.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick zur Applikationsform und die schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Ausschluss der Todesfälle. Wieder ergab sich kein überzufälliger Zusammenhang zwischen Applikationsform und dem Anteil schwerwiegender Folgen ($\chi^2 = 1.34$; $df = 2$; $p = 0.51$; nicht signifikant).

Tabelle 3: Nebenwirkungen und Applikationsform (ohne Todesfälle)

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen (ohne Todesfälle)
i.v.	n=306	29.4% (n=90)
i.m.	n=48	37.5% (n=18)
p.o.	n=11	27.3% (n=3)

Tabelle 4 fasst die schwerwiegenden Folgen von Nebenwirkungen und die jeweilige Applikationsform zusammen. Von total 111 Meldungen von ernsthaften Folgen von Nebenwirkungen fallen 81.1% auf die intravenöse (i.v.), 16.2% auf intramuskuläre (i.m.) und 2.7% auf die perorale (p.o.) Applikation. Hospitalisation wurde für alle Applikationsformen als häufigste Folge von Nebenwirkungen genannt. Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Beziehungen zwischen der Art der untersuchten Folgen von Nebenwirkungen und den Applikationsformen i.m. und i.v. (Fisher's Exact Test: $p = 0.426$ für den Unterschied i.v. gegenüber i.m.).

Tabelle 4: Art der Folgen schwerwiegender Nebenwirkungen und Applikationsform

Art der schwerwiegenden Folgen von Nebenwirkungen	i.v.	i.m.	p.o.
Hospitalisation	87.9% (n=79)	77.8% (n=14)	100% (n=3)
Schäden/Behinderung	3.3% (n=3)	14.3% (n=2)	–
Lebensbedrohlicher Zustand	8.9% (n=8)	14.3% (n=2)	–
Total (n = 111)	100% (n=90)	100% (n=18)	100% (n=3)

3.2 Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und deren Folgen, betroffenen Organen und Applikationsform

Im Zeitraum 2001/2002 wurde die Haut als häufigstes von Nebenwirkungen betroffenes Organ (24.1%) genannt. In 19.4% aller Meldungen war das Nervensystem betroffen, in 6.9% die Atemwege bzw. die Lunge und in 5.3% aller Meldungen wurde eine Interaktion mit Heroin (Beikonsum) gemeldet. Der Körper als Ganzes und das Herz-Kreislaufsystem waren je zu 3.1% betroffen.

Die folgenden Tabellen und Erklärungen zeigen den Zusammenhang zwischen den häufigsten Nebenwirkungen, deren Folgen und der Art des Heroin-Konsums auf. Insgesamt sind 488 Meldungen erfasst worden.

Tabelle 5: Nebenwirkungen im Bereich der Haut und der Schleimhäute und Applikationsform

Betroffenes Organsystem: **Haut und Schleimhäute**

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen
i.v.	113	14.2% (n=16)
i.m.	24	12.5% (n=3)
p.o.	2	–

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen im Bereich der Haut und der Schleimhäute (n=16) bestanden diese zu 94% in einer «Hospitalisation» und zu 6% in einer «bleibenden Schädigung oder Behinderung»; bei i.m. Applikation (n=3) bestanden 100% der schwerwiegenden Folgen in einer «Hospitalisation». Ein statistischer Test auf Zusammenhänge zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m. und dem Schweregrad der Erkrankung beim betroffenen Organsystem Haut und Schleimhäute ergab keine überzufälligen Zusammenhänge (Fisher's Exact Test: $p = 1.0$ für den Unterschied zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m.).

Tabelle 6: Nebenwirkungen auf das Nervensystem und Applikationsform

Betroffenes Organsystem: **Nervensystem**

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen
i.v.	102	24.5% (n=25)
i.m.	12	50.0% (n=6)
p.o.	1	100.0% (n=1)

Bei i.v. Applikation mit schwerwiegenden Folgen auf das Nervensystem (n = 25) sind zu nennen: 76% «Hospitalisation» und 24% «lebensbedrohliche Zustände»; bei i.m. Applikation (n = 6) 80% «Hospitalisation» und 20% «lebensbedrohliche Zustände»; die schwerwiegende Nebenwirkung bei p.o. Konsum (n = 1) führte zu einer Hospitalisation. Der statistische Test unter Ausschluss des einen Falles mit p.o. Applikation ergab einen marginal signifikanten statistischen Zusammenhang (Fisher's Exact Test: $p = 0.084$), der so interpretiert werden kann, dass die i.m. Applikation tendenziell mit proportional mehr schwerwiegenden Nebenwirkungen auf das Nervensystem verbunden war.

Tabelle 7: Nebenwirkungen im Bereich der Atemwege und/oder der Lunge und Applikationsform

Betroffenes Organsystem: **Atemwege/Lunge**

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen
i.v.	32	50.0% (n = 16)
i.m.	4	100.0% (n = 4)

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen im Bereich der Atemwege und/oder der Lunge (n = 16) betrugen die Anteile «Hospitalisation» 87.5% und «lebensbedrohliche Zustände» 12.5%, bei i.m. Applikation (n = 4) 75% «Hospitalisation» und 25% «lebensbedrohliche Zustände». Der statistische Test hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen Applikationsart und Schweregrad der Nebenwirkungen und ihrer Folgen ergab ebenfalls einen marginal signifikanten statistischen Zusammenhang (Fisher's Exact Test: $p = 0.08$), der so interpretiert werden kann, dass die i.m. Applikation tendenziell auch mit mehr schwerwiegenden Nebenwirkungen im Bereich Atemwege und/oder Lunge verbunden war.

Tabelle 8: Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem und Applikationsform

Betroffenes Organsystem: **Herz-Kreislaufsystem**

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen
i.v.	14	28.6% (n = 4)
i.m.	7	–
p.o.	1	–

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen auf das Herz-Kreislaufsystem (n = 4) betrugen die Anteile «Hospitalisation» 75% und «lebensbedrohliche Zustände» 25%. Die statistische Testung für das Organsystem Herz/Kreislauf liefert keine Hinweise auf Unterschiede der Applikationsformen (Fisher's Exact Test: $p = 0.294$). Angesichts der geringen Fallzahlen kann jedoch nur von einer sehr geringen statistischen Power dieses Schlusses ausgegangen werden.

Tabelle 9: Nebenwirkungen bei Beikonsum von Heroin und Applikationsform

Interaktionen mit Heroin (Beikonsum)

Applikationsform des ärztlich verschriebenen Diacetylmorphins (Heroins)	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen
i.v.	28	35.7% (n = 10)
i.m.	3	66.7% (n = 2)

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen bei Beikonsum von Heroin (n = 10) wurden in 80% der Fälle «Hospitalisation» und bei 20% «lebensbedrohliche Zustände» gemeldet, bei i.m. Applikation (n = 2) betrafen beide Fälle Hospitalisationen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Fisher's Exact Test: $p = 0.543$), bei wiederum geringer statistischer Power.

3.3 Als kausal beurteilte Zusammenhänge

Die folgende Tabelle listet die Applikationsformen und die jeweils beurteilte Kausalität der Medikation für die eingetretenen Nebenwirkungen auf, wie sie in den PSUR-Berichten (Periodic Safety Update Reports) Nr. 1–4 des Instituts für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF beurteilt worden sind.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen und der damit in wahrscheinlichem Zusammenhang stehenden Folgen liess sich kein überzufälliger Zusammenhang mit den Applikationsformen i.v. respektive i.m. nachweisen.

Tabelle 10: Beurteilte Kausalität der Zusammenhänge zwischen Heroinapplikation und schwerwiegenden Nebenwirkungen und ihren Folgen

		Wahrscheinlicher Zusammenhang [n]	Möglicher Zusammenhang [n]	Kein Zusammenhang [n]	Zusammenhang nicht beurteilbar [n]	N
Erstes Halbjahr 2001	i.v.	57	25	23	24	129
Zweites Halbjahr 2001	i.v.	33	17	44	8	102
Erstes Halbjahr 2002	i.v.	17	18	36	5	76
Zweites Halbjahr 2002	i.v.	32	14	22	3	71
Total i.v.						378
Erstes Halbjahr 2001	i.m.	12	2	3	4	21
Zweites Halbjahr 2001	i.m.	8	2	4	2	16
Erstes Halbjahr 2002	i.m.	5	2	5	2	14
Zweites Halbjahr 2002	i.m.	2	2	1	3	5
Total i.m.						56
Erstes Halbjahr 2001	p.o.	1	1	1	2	6
Zweites Halbjahr 2001	p.o.	1	1	3	1	6
Erstes Halbjahr 2002	p.o.	–	–	2	2	4
Zweites Halbjahr 2002	p.o.	–	–	–	–	–
Total p.o.						16
Total Meldungen						450

3.4 Schwerwiegende, der Spontanmeldestelle HeGeBe gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkungen, bezogen auf Personen

Die oben genannten Analysen der gemeldeten Ereignisse wurden zur Vermeidung möglicher Fehlschlüsse (potenzielle Abhängigkeit mehrerer Ereignisse innerhalb einer Person) auch personenbezogen durchgeführt (Zählbasis = Person). Dabei ergaben sich aber keine von den bisherigen Schlüssen (Zählbasis = Ereignisse) abweichenden Erkenntnisse. Insgesamt konnten keine auf dem 5% Niveau signifikanten Zusammenhänge zwischen den Applikationsarten i.v. und i.m. und unerwünschten Arzneimittelwirkungen nachgewiesen werden.

3.5 Subjektiv berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen unmittelbar nach der Injektion in Abhängigkeit von der Applikationsform

Im Folgenden wird zunächst über Unterschiede hinsichtlich der Symptome unmittelbar nach der Injektion berichtet, wobei «unmittelbar» als der Zeitraum bis zu eine Stunde nach der Injektion definiert worden ist. Es zeigte sich, dass bei den meisten Symptomen keine Unterschiede zwischen den Applikationsarten i.m. und i.v. berichtet wurden. Im Folgenden findet sich eine Liste all jener Symptome,

bezüglich derer sich keine Unterschiede zeigen lassen:

- Erbrechen
- Gefühl, schwer Luft zu bekommen
- Juckreiz am Ort der Injektion
- Kopfschmerzen
- Muskelzuckungen an Armen
- Muskelzuckungen an Beinen
- Muskelzuckungen im Nacken
- Muskelzuckungen an anderen Orten
- Rötungen am Ort der Injektion
- Rötungen an anderen Körperstellen
- Schwitzen
- Schwindel
- Schwellungen an anderen Körperstellen
- Sehstörungen
- Speichelfluss; gesteigert
- Speichelfluss; vermindert
- Übelkeit

Nur bei zwei Symptomen ergaben sich Unterschiede zwischen den Applikationsformen. Die i.v. Applikation war signifikant häufiger mit Juckreiz an anderen Stellen als am Injektionsort verbunden (Tabelle 11; $\chi^2 = 18.53$; $df = 3$; $p = 0.005$) und die i.m. Applikation von Heroin signifikant häufiger mit Schwellungen am Injektionsort (Tabelle 12: $\chi^2 = 7.86$; $df = 3$; $p = 0.050$).

Tabelle 11: Schwellungen am Injektionsort (N= 100, fehlende Werte=7)

Schwellungen am Injektionsort:	Nie	Selten (1–2-mal)	Oft (3–7-mal)	Fast immer (8–10-mal)	Total
Bei Applikation i.v.	49.4% (44)	43.8% (39)	5.6% (5)	1.1% (1)	100% (89)
Bei Applikation i.m.	45.5% (5)	18.2% (2)	9.1% (1)	27.3% (3)	100% (11)
Total	49.0% (49)	41.0% (41)	6.0% (6)	4.0% (4)	100% (100)

Tabelle 12: Juckreiz an anderen Körperstellen als am Injektionsort (N= 102; fehlende Werte=5)

Juckreiz an anderen Körperstellen als am Injektionsort:	Nie	Selten (1–2-mal)	Oft (3–7-mal)	Fast immer (8–10-mal)	Total
Bei Applikation i.v.	24.2% (22)	47.3% (43)	19.8% (18)	8.0% (8)	100% (91)
Bei Applikation i.m.	63.6% (7)	18.2% (2)	9.1% (1)	9.1% (1)	100% (11)
Total	28.4% (29)	44.1% (45)	18.6% (19)	8.8% (9)	100% (102)

Tabelle 13: Muskelschmerzen am Injektionsort (N=103, fehlende Werte=4)

Muskelschmerzen am Injektionsort:	Nie	Gelegentlich (1–2-mal)	Häufiger als 3-mal in 7 Tagen	Total
Bei Applikation i.v.	91.3% (84)	8.7% (8)	–	100% (92)
Bei Applikation i.m.	54.5% (6)	27.3% (3)	18.2% (2)	100% (11)
Total	87.4% (90)	10.7% (11)	1.9% (2)	100% (103)

Da bei einer grossen Zahl von statistischen Tests mit demselben Datensatz einige Vergleiche nach dem Zufallsprinzip signifikant werden, wird üblicherweise eine Korrektur über alle Tests gelegt, um das Risiko von zufällig signifikanten Ergebnissen zu verringern. Wir haben im vorliegenden Fall bewusst auf diese Korrektur verzichtet, da die Studie explorativen Charakter hat. Dies bedeutet aber auch, dass signifikante Ergebnisse nicht überinterpretiert werden sollten.

3.6 Subjektiv berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen innerhalb von sieben Tagen nach der Injektion in Abhängigkeit der Applikationsform

Im Folgenden wird zunächst über Unterschiede hinsichtlich der Symptome sieben Tage nach der Injektion, d.h. nicht unmittelbar nach der Injektion von Heroin, berichtet. Es zeigte sich, dass bei den meisten Symptomen keine Unterschiede zwischen den Applikationsarten i.m. und i.v. genannt wurden. Im Folgenden findet sich eine Liste aller jener Symptome, bei denen sich keine Unterschiede zeigten:

- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Gedächtnisstörungen
- Gefühl, schwer Luft zu bekommen
- Gesteigerter Appetit
- Gesteigerter Durst
- Gesteigerte Libido
- Gesteigerte Müdigkeit
- Hämatom am Injektionsort
- Konzentrationsstörungen
- Kopfschmerzen
- Schmerzen in der Herzgegend
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen
- Verminderter Appetit
- Verminderter Durst
- Verminderte Libido

Nur bei einem Symptom ergab sich ein Unterschied zwischen den Applikationsformen. Die i.m. Applikation war signifikant häufiger mit Muskelschmerzen am Injektionsort verbunden als die i.v. Injektion (Tabelle 13: $\chi^2 = 21.42$; $df = 2$; $p = 0.001$).

3.7 Subjektiv berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den vergangenen zwölf Monaten in Abhängigkeit von der Applikationsform

Im Folgenden wird über Symptome in den letzten 12 Monaten in Abhängigkeit von der Applikationsform berichtet. Für diese Fragestellung verringerte sich die Stichprobe auf diejenigen Patient/innen, die seit mindestens 12 Monaten in Behandlung waren.

Bei den folgenden Symptomen fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Applikationsform:

- Zwischenblutungen (nur Frauen)
- Epileptischer Anfall
- Erektionsprobleme (nur Männer)
- Gewichtszunahme
- Gewichtsabnahme
- Häufigkeit der Monatsblutung (nur Frauen)
- Kopfschmerzen
- Knochenbruch
- Muskellähmungen
- Orgasmus
- Schwindel
- Unterleibsschmerzen vor oder nach der Monatsblutung (nur Frauen)
- Zahnprobleme

Nur bei zwei Symptomen ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Applikationsform. Die i.m. Applikation war signifikant häufiger mit Muskelschmerzen am Injektionsort (Tabelle 14: $\chi^2 = 15.54$; $df = 2$; $p = 0.005$) und Muskelverhärtung am Ort der Injektion (Tabelle 15: $\chi^2 = 15.90$; $df = 2$; $p = 0.001$) verbunden.

Tabelle 14: Muskelschmerzen am Injektionsort (N=89; fehlende Werte=18)

Muskelschmerzen am Injektionsort	Nie	Gelegentlich	Häufig	Total
Bei Applikation i.v.	83.3% (65)	15.4% (12)	3.5% (1)	100% (78)
Bei Applikation i.m.	54.5% (6)	18.2% (2)	27.3% (3)	100% (11)
Total	79.8% (71)	15.7% (14)	4.5% (4)	100% (89)

Tabelle 15: Muskelverhärtung am Injektionsort (N=89; fehlende Werte=18)

Muskelverhärtung am Injektionsort	Nie	Gelegentlich	Häufig	Total
Bei Applikation i.v.	75.6% (59)	21.8% (17)	2.6% (2)	100% (78)
Bei Applikation i.m.	27.3% (3)	45.5% (5)	27.3% (3)	100% (11)
Total	69.7% (62)	24.7% (22)	5.6% (5)	100% (89)

Insgesamt sind sich die Applikationsarten i.v. und i.m. hinsichtlich ihrer unerwünschten Arzneimittelwirkungen also bis auf die Auswirkungen direkt auf den Muskel sehr ähnlich. Die Auswirkungen auf den Muskel bei i.m. Applikation sollten hinsichtlich langfristiger Folgen weiter untersucht werden.

4. Diskussion

Insgesamt hat die Auswertung der Meldestelle HeGeBe der Jahre 2001/2002 wenig bedeutsame Unterschiede zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m. hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen gezeigt.

Auch die Auswertung der Stichtagsbefragung zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten hat in Bezug auf die selbst berichteten unerwünschten Symptome wenig signifikante Unterschiede im Zusammenhang mit den Applikationsarten i.v. und i.m. ergeben. Deutlich trat aber hervor, dass die i.m. Applikation mit häufigeren Muskelschwellungen und Muskelverhärtungen verbunden ist.

Insgesamt werden i.v. und i.m. Applikation also bis auf die Auswirkungen direkt auf den Applikationsort Muskel in ihrer Verträglichkeit als ähnlich beurteilt. Die muskulären Auswirkungen der i.m. Applikation sollten hinsichtlich langfristiger Konsequenzen weiter untersucht werden.

5. Referenzen

1. Dürsteler-MacFarland KM, Moldovanyi A, Rey S, Basdekis R, Gschwend P, Eschmann S, Stohler R, Rehm J. Complaints of heroin – maintained patients: a survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. (submitted)
2. Bundesamt für Gesundheit BAG. Konsumformen HeGeBe Herbst 1999–Mai 2002. Bern, Bundesamt für Gesundheit, 2002a.
3. Bundesamt für Gesundheit. Ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln. Praktische Umsetzung und wichtigste Ergebnisse. Herausgegeben von Rihs-Middel M, Jacobshagen N, Seidenberg A. Verlag Hans Huber, Bern, 2002b.
4. Brands B, Sproule B, Marshman J. Drugs & Drug Abuse. Toronto, Addiction Research Foundation, Third Edition, 1998.
5. Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opioide. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Verlag Hans Huber, Bern, 1998.
6. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardmann JG, Gilman AG, Limbird LE (Eds). Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, New York, McGraw-Hill Inc., 1996; 9th Edition: 521–55.

Korrespondenzadresse:
Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF
Postfach
CH-8031 Zürich
Tel.: +41 (0)44 448 11 60
Fax: +41 (0)44 448 11 70
E-Mail: isgf@isgf.unizh.ch